Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken,
Klinik D, der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. G. Strohmeyer

Untersuchungen zur Pharmakokinetik verschiedener Chargen freier Handelspräparate von Salazosulfapyridin (Azulfidine^{R}, Colo-Pleon^{R})

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von:

Brigitte Schibensky

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0116

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken,
Klinik D, der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. G. Strohmeyer

Untersuchungen zur Pharmakokinetik verschiedener Chargen freier Handelspräparate von Salazosulfapyridin (Azulfidine^{R}, Colo-Pleon^{R})

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von:

Brigitte Schibensky

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Miller

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Wirth

Untersuchungen zur Pharmakokinetik verschiedener Chargen freier Handelspräparate von Salazosulfapyridin (Azulfidine^{R}, Colo-Pleon^{R})

Herrn Prof. Dr. B. Miller spreche ich meinen herzlichen Dank aus für die Überlassung des Themas sowie seine gute Unterstützung bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. H. Ehms, insbesondere für seine Bemühungen um die labortechnischen Arbeiten dieser Arbeit, sowie all jenen Personen, die sich für die Untersuchung zur Verfügung gestellt haben.

Inhaltsübersicht

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1	Anwendungsbereich von Salazosulfapyridin	1
1.2	Pharmakokinetik	1
1.3	Wirkungsmechanismus	2
1.4	Nebenwirkungen	3
2.	Fragestellung	4
3.	Material und Methodik	6
3.1	Material	6
3.1.1	Colo-Pleon^{R}	6
3.1.2	Azulfidine^{R}	6
3.2	Versuchspersonen	6
3.3	Versuchsaufbau	6
3.4	Statistik	8
3.5	Bestimmung von SASP im Serum und Harn	8
3.6	Bestimmung von SP im Serum und Harn	10
3.7	Bestimmung von Gesamt-5-ASA im Serum und Harn	11
4.	Ergebnisse	13
4.1	Serumspiegel von SASP	13
4.2	Ausscheidung von SASP im Urin	15
4.3	Serumspiegel von Gesamt-SP	18
4.4	Ausscheidung von Gesamt-SP im Urin	20
4.5	Serumkonzentration von 5-ASA	23
4.6	Ausscheidung von Gesamt-5-ASA im Urin	25
4.7	Nebenwirkungen während des Versuches	28
5.	Diskussion	29
6.	Zusammenfassung	32
7.	Anhang; Abbildungen, Tabellen	34
8.	Literaturverzeichnis	39

1. Einleitung

1.1 Anwendungsgebiete von Salazosulfapyridin

1942 wurde von N. SVARTS (24) Salazosulfapyridin (Azulfidine^{R}, Pharmacia) in die Therapie der Colitis ulcerosa eingeführt.

Die Wirksamkeit des Medikamentes im akuten Colitisschub, wie auch zur Rezidivprophylaxe während der Langzeittherapie, wurde in kontrollierten therapeutischen Studien bewiesen. Ebenso wird über Behandlungserfolge bei Patienten mit Morbus Crohn berichtet (13, 20).

1.2 Pharmakokinetik

Salazosulfapyridin (SASP) ist eine Azoverbindung von 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) und Sulfapyridin (SP). SASP wird nur zu etwa 25 - 30 % im Dünndarm resorbiert (19). Der Hauptanteil gelangt unverändert in den Dickdarm, wo eine bakterielle Spaltung in 5-ASA und SP erfolgt (18). Während 5-ASA zu 80 % unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden wird, werden etwa zwei Drittel des SP resorbiert, anschließend in der Leber durch Azetylierung, Hydroxilierung und Glukuronidierung metabolisiert und schließlich mit dem Urin ausgeschieden (11, 14, 18). Der Grad der Azetylierung hängt vom genetisch determinierten langsamen oder raschen Azetylator-Phänotyp ab (4).

Das im Dünndarm resorbierte SASP wird teilweise wieder über die Galle sowie über Darmsekrete in den Darm ausgeschieden, der Rest wird unverändert über die Nieren eliminiert (22). Im Körper zeigen SASP und 5-ASA eine besondere Affinität zum Bindegewebe.

Untersuchungen von SCHRÖDER und CAMPELL (21) ergaben nach Einzeldosen von 4 g SASP Serumhalbwertszeiten von durchschnittlich 5,7 Stunden für SASP und 8,1 Stunden für SP.

1.3 Wirkungsmechanismus

Der genaue Wirkungsmechanismus von SASP ist noch nicht bekannt (2). Da jedoch nur ein kleiner Teil von SASP resorbiert wird, nimmt man an, daß der therapeutische Effekt auf die Spaltprodukte zurückzuführen ist (5).

In einer Doppelblindstudie wurde gezeigt, daß rektale Einläufe mit SASP oder 5-ASA in etwa 30 % der Fälle, Einläufe mit SP jedoch nur bei 5 % zu einer deutlichen, histologisch gesicherten Besserung der Colitis ulcerosa führen (1).
Aus dieser Untersuchung wurde gefolgert, daß 5-ASA der therapeutisch wirksame Anteil des SASP-Moleküls ist, und daß SP lediglich als carrier dient, welcher die Freisetzung von 5-ASA im Kolon sichert.

SASP und auch 5-ASA hemmen die Synthese der Prostaglandine, Wirkstoffe, denen wahrscheinlich eine Bedeutung in der Pathogenese der Colitis ulcerosa (7, 8, 23) und des M. Crohn (20) zukommt.

Nach CAMPELL und Mitarbeitern (2) ist der klinisch sichtbare Rückgang der Symptome Diarrhoe, Darmentzündung, Mucosaödem und Blutung bei Colitis ulcerosa und Morbus Crohn nach Verabreichung von Azulfidine^{R}/Salazopyrin^{R} einem antientzündlichen Effekt, der klinisch dokumentierte Langzeiteffekt jedoch eher einem immunsuppressiven Effekt zuzuschreiben.

1.4 Nebenwirkungen (14, 15, 16) sind verhältnismäßig häufig. Die klinische Anwendbarkeit wird jedoch nur relativ selten eingeschränkt.

Es sind zwei Typen von Nebenwirkungen bei der Therapie mit SASP zu unterscheiden:

a) Dosisunabhängige Überempfindlichkeitsreaktionen, welche zwar selten sind, aber zum Absetzen der Therapie zwingen. Hierzu gehören allergische Exantheme, Medikamentenfieber, Agranulozytosen, Lungeninfiltrate, toxische Nervenschädigungen, Leberschäden sowie Pankreatitis.

b) Dosisabhängige Unverträglichkeitsreaktionen, die zwar relativ häufig sind, aber nur selten zum Abbruch der Therapie zwingen. Dabei handelt es sich um abdominelle und allgemeine Beschwerden, wie z. B. Kopfschmerzen. Ferner können auch toxische Schädigungen der Erythrozyten auftreten. Kürzlich wurde außerdem über reversible Störungen der Spermatogenese berichtet (26).

Fast alle Nebenwirkungen werden, soweit bekannt, durch den Sulfapyridinanteil des Salazosulfapyridins hervorgerufen (6).

2. Fragestellung

Pharmakokinetik von Salazosulfapyridin (Azulfidine^{R}) im Vergleich zu Colo-Pleon^{R} bei Normalpersonen.

Zur Zeit kommen zwei Salazosulfapyridin-Präparate zur Anwendung: Azulfidine^{R} der Firma Pharmacia (Uppsala), sowie das erst seit 1977 im Handel befindliche Colo-Pleon^{R} der Firma Henning (Berlin).

Nach Einführung des Präparates Colo-Pleon^{R} berichteten einige Patienten in der Colitis-Sprechstunde der Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf, daß sie dieses Präparat besser vertrügen als Azulfidine^{R}.
Diese Patienten litten unter Einnahme von 3 x 2 g Azulfidine^{R} an dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Übelkeit, abdominellen Beschwerden und Kopfschmerzen. Nachdem der Hausarzt statt Azulfidine^{R} Colo-Pleon^{R} verordnet hatte, seien diese Beschwerden nicht mehr aufgetreten.
Diese Beobachtung führte zu der Frage, ob nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} niedrigere Serumkonzentrationen der Metaboliten von Salazosulfapyridin erreicht werden als nach Einnahme von Azulfidine^{R} bei gleicher Dosierung. Ein Unterschied im pharmakokinetischen Verhalten dieser beiden Präparate könnte möglicherweise die Angaben der Patienten erklären. Außerdem wäre dadurch auch eine unterschiedliche therapeutische Wirksamkeit denkbar.

Die Vermutung einer unterschiedlichen Pharmakokinetik dieser Substanzen wurde von in-vitro-Untersuchungen gestützt, die von der Firma Pharmacia, Uppsala, durchgeführt wurden (25). Drei verschiedene Herstellungschargen des Präparates Colo-Pleon^{R} (32439, 22439, 32316) wurden in fünf verschiedenen deutschen Städten gekauft und

untersucht. Dabei fand sich, daß die Chargen 32439 und 22439 zwar die gleiche, aber im Verhältnis zu Azulfidine^{R} eine erheblich niedrigere Löslichkeit im Dünndarmsaft aufwiesen. Die Charge 32316 hatte im Vergleich zu den Chargen 32439 und 22439 eine noch geringere Löslichkeitsrate.

3. Material und Methodik

3.1 Material

3.1.1 Colo-Pleon^{R}, Drag. 0,5 g, dünndarmlöslich, hergestellt bei der Firma Henning Berlin GmbH, Chemie- und Pharmawerk Berlin 42.

Colo-Pleon^{R}-Drags. wurden in fünf verschiedenen deutschen Städten gekauft:

Chargen-Nr.:	gekauft in:
32439	Hamburg
32439	Düsseldorf
32439	München
22439	Frankfurt
32316	Karlsruhe

3.1.2 Azulfidine^{R}-Drags., 0,5 g, Nr. Ck 0653, hergestellt bei der Firma Pharmacia GmbH, Uppsala.

3.2 Versuchspersonen

An der Untersuchung nahmen insgesamt sieben gesunde Personen (drei Frauen und vier Männer) im Alter von 25 - 42 Jahren (Durchschnittsalter 33,4 Jahre) teil.

3.3 Versuchsaufbau

Um festzustellen, ob sich verschiedene Colo-Pleon^{R}-Chargen hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik in vivo unterscheiden, und sich eventuell Unterschiede zu Azulfidine^{R} ergeben, wurde folgender Versuchsaufbau gewählt:

Fünf gesunde Personen (2 weibl., 3 männl.) erhielten fünfmal in wöchentlichem Abstand jeweils 3 g Colo-Pleon^{R}. Die Einnahme erfolgte jeweils morgens um 8 Uhr. Zuvor war jedem Probanden eine Blutprobe zur Bestimmung von Serum-Leerwerten entnommen worden. Bei jeder Einnahme wurden unterschiedliche Chargen des Präparates in der folgenden Reihenfolge verwendet:

Serie 1:	32439	München
Serie 2:	32316	Karlsruhe
Serie 3:	22439	Frankfurt
Serie 4:	32439	Hamburg
Serie 5:	32439	Düsseldorf

In der sechsten Woche erhielt jede Versuchsperson 3 g Azulfidine^{R} (Serie 6). Zwei weitere Versuchspersonen, welche aus persönlichen Gründen nur an einer Versuchsreihe teilnahmen, erhielten eine einmalige Gabe einer Colo-Pleon^{R}-Charge:

22439	Frankfurt
32439	München

Blutentnahmen erfolgten nach 4, 6, 10, 12 und 24 Stunden, bei den drei männlichen Personen auch nach 48 Stunden. Die Zeitpunkte für die Blutentnahmen wurden in Anlehnung an die Arbeit von SCHRÖDER und CAMPELL (21) wie o.g. gewählt.
Aus dieser Arbeit von SCHRÖDER und CAMPELL (22) ergeben sich ferner Serumhalbwertszeiten von 5,7 Stunden für SASP und 8,1 Stunden für SP. Hieraus läßt sich folgern, daß nach einer Einnahmepause von 1 Woche keine Restserumkonzentrationen von vorhergehenden Einnahmen dieser Substanzen mehr zu erwarten sind.

Bei einem Teilnehmer konnte bei der ersten Versuchsreihe die 12-Stunden-Blutentnahme, bei einer weiblichen Versuchsperson in der sechsten Versuchsreihe die 24-Stunden-Blutentnahme nicht erfolgen.
Der Urin wurde von allen Teilnehmern jeweils zweimal 24 Stunden nach jeder Einnahme gesammelt. Hieraus ermittelten wir die entsprechenden Sammelperioden. Die Serumkonzentrationen von SASP sowie die Summe der SP-Metaboliten wurden nach HANNSON und SANDBERG (10) bestimmt. Ferner wurden die Serum- und Urinkonzentrationen von Ac-5-ASA und und freier 5-ASA nach HANNSON (9) gemessen. Bei den Blutentnahmen wurden die Versuchspersonen regelmäßig nach eventuellen Nebenwirkungen befragt.

3.4 Statistik

Eine statistische Absicherung der Werte erfolgte entsprechend dem Friedman-Test (12). An dieser Stelle möchte ich auch Herrn Prof. Jesdinsky meinen Dank für die statistische Absicherung der ermittelten Werte aussprechen.

3.5 Bestimmung von SASP im Serum und Harn (10)

SASP wird aus Serum und Urin extrahiert und spektrophotometrisch gemessen. Diese Methode basiert auf der Reduktion der Azogruppe und ist spezifisch für die SASP-Analyse, welche im Serum, in Galle, Stuhl und Urin möglich ist.

Prinzip

Serum- und Urinproben werden angesäuert und mit Isoamylacetat extrahiert. Die organische Phase wird danach mit Natriumhydroxid reextrahiert. Anschließend wird die Orangefärbung von SASP-Dinatrium-Salz bei 455 nm photometrisch gemessen.

Reagentien

Salzsäure 0,5 m und 1 m
Isoamylacetat (Essigsäure-Isoamylester rein)
NaOH 0,5 m
SASP besonders gereinigt (99 %)

Verfahren

1 ml Probe (Serum oder Urin) wird in ein verkorktes Röhrchen, das 1 ml HCL (1m für Serum und 0,5 m für Urin) enthält, gegeben. Anschließend werden 4 ml Isoamylacetat hinzugeben. Das Röhrchen wird ca. 15 sec lang kräftig geschüttelt und danach zentrifugiert.
3 ml der organischen Phase werden in ein anderes Röhrchen gegeben und mit 4 ml NaOH versetzt. Das Röhrchen wird wieder 15 sec kräftig geschüttelt und danach zentrifugiert. Die organische Phase wird per Vakuum völlig heraus gezogen, und die wässrige Phase in eine 1 cm Küvette gegeben.
Die Extinktion wird bei 455 nm mit Aqua dest. als Referenz photometrisch gemessen.

3.6 Bestimmung von Gesamt-SP im Serum und Urin (10)

Azo-Verbindungen unterliegen im Körper einer Reduktionsspaltung, wobei primäre Amine gebildet werden (daher werden nach Verabreichung von SASP, SP und 5-ASA gebildet).

Prinzip

Für die Bestimmung von SP wird die klassische Bratton-Marshal-Methode in abgewandelter Form angewandt. In der hier beschriebenen Arbeit beschränkten wir uns auf die photometrische Messung von Gesamt-SP. Auf die Bestimmung der Metaboliten Ac-SP und freies OH-SP wurde verzichtet.

Reagentien

- Sulfapyridin, Qualität entsprechend dem amtlichen Arzneimittelbuch
- ß-Glukuronidase/Arylsulfatase, Böhringer u. Söhne I 5427 R GAF (approx. 5,2 U/ml)
- Acetat-Puffer 1 m, pH 4,7
- Natriumchlorid, p.a.
- Methyl-Isobutyl-Keton (4 methyl - 2 pentanon) p.a.
- Natriumnitrit 0,12 % in Wasser
- N - (Naphtyl)-ethylendiamin dihydrochlorid 0,8 % in Wasser
- Ammoniumsulfamat 0,8 % in Wasser

Verfahren

Für die Bestimmung des Gesamtbetrages von SP wird 1 ml der Probe in ein Teströhrchen gegeben, dem 1 ml Acetatpuffer und 20 µl ß-Glukuronidase/Arylsulfatase hinzugefügt werden. Nach einer Inkubationszeit von 38 Stunden bei 38° C wird dem Röhrchen 0,5 g NaCl hinzugefügt. An-

schließend wird die Lösung mit 5 ml Methyl-Isobutyl-Keton extrahiert und zentrifugiert.
3 ml der entstandenen organischen Phase werden nun mit 3 ml 4 m HCl versetzt. Dann wird die Probe geschüttelt und zentrifugiert. Nun wird die organische Phase per Vakuum herausgezogen und 1 ml der verbleibenden HCl-Phase in ein Teströhrchen gegeben. Anschließend kommt die Probe für 10 Minuten in ein siedendes Wasserbad. Ein Verdampfen vermeidet man, indem man das Röhrchen mit einem Stopfen versieht und nicht zu tief in das Bad eintaucht.
Nachdem die Probe auf Zimmertemperatur abgekühlt ist, wird 1 ml Natriumnitrit 0,12 % hinzugefügt. Die Probe darf 3 Minuten stehen bleiben, bevor man sie mit 1 ml Ammoniumsulfamat versetzt. Ca. 3 Minuten später wird noch 1 ml Naphtyl-ethylamin hinzugegeben.

Nach abgelaufener Hydrolyse erfolgt eine Farbreaktion. Die Extinktion wird bei 542 nm photometrisch gemessen, wobei man eine 1 cm dicke wassergefüllte Küvette als Referenz benutzt.

3.7 Bestimmung von freier und acetylierter 5-ASA im Serum und Urin (9)

Durch Reduktion der Azo-Verbindung wird SP und 5-ASA aus SASP gebildet. Die Amine werden weiter metabolisiert, und es entsteht - unter anderem Ac-5-ASA.

Prinzip

Ac-5-ASA wird direkt aus dem Serum oder Urin extrahiert, während freies 5-ASA zunächst mit Essigsäureanhydrid

acetyliert wird. Es werden daher zwei Proben benötigt. Zu einer Probe wird Essigsäureanhydrid gegeben und somit freies 5-ASA bestimmt. Die Summe aus freiem 5-ASA und Ac-5-ASA ergibt dann Gesamt-5-ASA.
Die Endanalyse wird spectrofluorometrisch durchgeführt.

Reagentien

5-ASA, Handelsstoff (Schuchard)
N-acetylierte 5-ASA
HCl, 1 m
Essigsäureanhydrid, p.a.
Methyl-Isobutyl-Keton (4 methyl - 2 pentanon) p.a.
Phosphat-Puffer 0,5 m pH 6,0

Vorgehen

In zwei Röhrchen werden jeweils 1 ml der Probe gegeben. Zu einer der Proben werden 20 µl Essigsäureanhydrid hinzugegeben. Nach dem Mischen werden beide Proben mit 1 ml HCl versetzt. Anschließen werden die Proben mit 5 ml Methyl-Isobutyl-Keton extrahiert. Nach dem Zentrifugieren werden 4 ml der organischen Phase entnommen und mit 3 ml Phosphat-Puffer wieder extrahiert. Danach wird die Pufferlösung in einem Spectrofluorometer bei einer Excitation von 310 nm und einer Emission von 430 nm gemessen.

4. Ergebnisse

4.1 Serumspiegel von SASP

Die Mittelwerte der maximalen Serumkonzentrationen von SASP sind in Tab. 1, S. 14 aufgeführt. Der zeitliche Verlauf der Serumkonzentrationen ergibt sich aus Abb. 1, Anhang (Einzelwerte s. Anhang, Tab. 10 - 15, 28).

Beim überwiegenden Teil der Probanden war SASP unabhängig vom eingenommenen Präparat bereits 4 Stunden nach Einnahme im Serum nachweisbar. Bei zwei Personen ließ sich SASP nach Einnahme von Azulfidine^{R} erst nach 6 Stunden im Serum bestimmen.

Maximale Serumkonzentrationen wurden bis auf eine Ausnahme nach 6 bzw. 10 Stunden erreicht. Bei einer Person wurde nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} (Serie 1) der maximale Serumspiegel erst nach 24 Stunden erreicht.

Nach 24 Stunden war SASP noch in allen Blutproben enthalten.
Bei den Teilnehmern, bei denen auch nach 48 Stunden eine Blutentnahme erfolgte, war SASP ebenfalls noch nachweisbar.
Zwischen den von uns gefundenen Werten für die Konzentration von SASP bei der Metabolisierung von Colo-Pleon^{R} hat sich weder untereinander, noch im Vergleich mit der gefundenen Konzentration dieses Metaboliten nach Gabe von Azulfidine^{R} ein signifikanter Unterschied ergeben ($p > 0,9$).

Tabelle 1

Maximale Serumkonzentration (µg/ml) von SASP bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
20,19 ± 12,69	10,16 ± 6,19	17,90 ± 9,51	15,20 ± 4,97	18,10 ± 15,40	12,52 ± 5,15

4.2 Ausscheidung von SASP im Urin

Die durchschnittlichen Urinausscheidungen von SASP (mg) während der beiden Sammelperioden, sowie die Gesamtausscheidung nach 48 Std. sind in Tab. 2 u. 3, S. 16, 17, zusammengefaßt und in Abb. 2, Anhang, dargestellt (Einzelwerte s. Anhang Tab. 10 - 15).

SASP fand sich bei allen Probanden und Untersuchungsserien sowohl im ersten, als auch im zweiten 24-Stunden-Sammelurin wieder. Der überwiegende Teil von SASP wurde bei allen Personen unabhängig vom verabreichten Präparat im ersten 24-Stunden-Sammelurin ausgeschieden.

Im 24-Stunden-Sammelurin eines Probanden fand sich nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} (Serie 4) nur eine verhältnismäßig geringe Menge SASP wieder, was jedoch im Zusammenhang mit der geringen Urinmenge und eventuellen Sammelfehlern zu sehen ist.

Bei den von uns ermittelten Werten hat sich wiederum kein signifikanter Unterschied ergeben ($p > 0,9$).

Tabelle 2

Ausscheidung von SASP (mg) in 2 x 24 Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Sammelurin	Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
Sammelperiode 1. 24 Std.	58,66 ± 32,05	33,30 ± 19,00	77,68 ± 38,12	50,52 ± 29,71	69,56 ± 46,97	52,06 ± 42,96
Sammelperiode 2. 24 Std.	10,0 ± 4,09	6,28 ± 5,48	35,0 ± 23,67	4,78 ± 4,96	8,78 ± 4,39	5,30 ± 4,74

Tabelle 2a

Ausscheidung von SASP (% der oral verabreichten Dosis) im 2 x 24-Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Sammelurin	Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
Sammelperiode 1. 24 Std.	1,95 ± 1,07	1,11 ± 0,63	2,59 ± 1,27	1,68 ± 0,99	2,32 ± 1,57	1,74 ± 1,43
Sammelperiode 2. 24 Std.	0,33 ± 0,14	0,21 ± 0,18	1,17 ± 0,79	0,16 ± 0,17	0,29 ± 0,15	0,18 ± 0,16

Tabelle 3

Gesamtausscheidung von SASP (mg) im 48-Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
69,44 ± 32,62	39,56 ± 22,87	112,70 ± 49,09	55,30 ± 33,76	78,36 ± 49,88	57,36 ± 47,28

Tabelle 3a

Gesamtausscheidung von SASP (% der oral verabreichten Dosis) im 48-Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
2,31 ± 1,08	1,32 ± 0,76	3,75 ± 1,63	1,84 ± 1,12	2,61 ± 1,66	1,91 ± 1,58

4.3 Serumspiegel von Gesamt-SP

Durchschnittlich ergeben sich die in Tab. 4, S. 19 aufgeführten Maximalwerte (µg/ml).
(Einzelwerte siehe Anhang, Tab. 16 -21, 29).

In fast allen Blutproben konnte SP bereits 4 Stunden nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} bzw. Azulfidine^{R} nachgewiesen werden. Bei einer Person fanden sich nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} (Serie 4 und 5) SP-Konzentrationen erst nach 6 Stunden im Serum, bei einem weiteren Teilnehmer nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} (Serie 1) erst nach 10 Stunden.

Maximale Serumkonzentrationen von SP (µg/ml) wurden, unabhängig vom verabreichten Präparat, 12 bzw. 24 Stunden nach der Einnahme gefunden.

Bis auf eine Ausnahme war SP nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} oder Azulfidine^{R} im 24-Stunden-Serum noch meßbar.

Im Serum der Probanden, bei denen auch nach 48 Stunden eine Blutentnahme erfolgte, fand sich überall noch SP wieder.

Zwischen den von uns ermittelten Serumkonzentrationen von SP hat sich kein signifikanter Unterschied ergeben ($p > 0,9$).

Tabelle 4

Maximale Serumkonzentration (µg/ml) von SP bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
25,32 ± 5,70	22,98 ± 4,12	28,90 ± 6,68	27,28 ± 4,92	31,22 ± 6,84	23,58 ± 3,64

4.4 Ausscheidung von Gesamt-SP im Urin

Die durchschnittlichen Urinausscheidungen von SP (mg) während der beiden Sammelperioden, sowie die Gesamtausscheidung nach 48 Stunden sind in Tab. 5 und 6, S. 21 und 22, zusammengefaßt und in Abb. 4, Anhang, dargestellt (Einzelwerte s. Anhang, Tab. 16 - 21).

SP wurde in allen Untersuchungsreihen im ersten, wie auch im zweiten 24-Stunden-Sammelurin wiedergefunden.

Für alle Einnahmeserien ergaben sich ähnliche Ausscheidungsmengen.

Bei den von uns ermittelten Werten ergab sich wiederum kein signifikanter Unterschied ($p > 0,9$).

Tabelle 5

Ausscheidung von SP (mg) in 2 x 24 Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Sammelurin	Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
Sammelperiode						
1. 24 Std.	430,84 ± 160,33	408,92 ± 88,78	553,90 ± 336,87	493,02 ± 235,92	477,58 ± 261,66	327,90 ± 210,93
Sammelperiode						
2. 24 Std.	510,70 ± 116,07	416,50 ± 157,08	398,64 ± 86,78	469,72 ± 92,43	469,84 ± 162,59	499,36 ± 102,62

Tabelle 5a

Ausscheidung von SP (% der oral verabreichten Dosis) im 2 x 24-Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Sammelurin	Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
Sammelperiode						
1. 24 Std.	23,16 ± 8,62	21,98 ± 4,77	29,78 ± 18,11	26,51 ± 12,68	25,68 ± 14,07	17,63 ± 11,34
Sammelperiode						
2. 24 Std.	26,97 ± 6,24	22,39 ± 8,45	21,43 ± 4,67	25,25 ± 4,97	25,26 ± 8,74	26,85 ± 5,52

Tabelle 6

Gesamtausscheidung von SP (mg) im 48-Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
932,62 ± 209,72	825,42 ± 148,69	934,52 ± 305,01	962,74 ± 296,93	947,44 ± 212,85	827,20 ± 280,27

Tabelle 6a

Gesamtausscheidung von SP (% der oral verabreichten Dosis) im 48-Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
50,14 ± 11,27	44,38 ± 7,99	50,24 ± 16,40	51,76 ± 15,96	50,94 ± 11,44	44,47 ± 15,07

4.5 Serumkonzentrationen von 5-ASA

Durchschnittlich ergaben sich die in Tab. 7, S. 24, wiedergegebenen Maximalwerte (µg/ml) (Einzelwerte s. Anhang, Tab. 22 - 27).

Die Serumkonzentrationen von freier 5-ASA waren derart gering, daß auf eine gesonderte Bewertung verzichtet wird. Sie werden zusammen mit den Werten für Acetyl-5-ASA als Gesamt-5-ASA behandelt.

Serumkonzentrationen von Gesamt-5-ASA wurden nach 6 bzw. 10 Stunden nachweisbar. Im Serum einer Person konnte nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} (Serie 1 und 2) 5-ASA bereits nach 4 Stunden bestimmt werden.
Maximale Serumkonzentrationen nach 10 Stunden wurden jeweils bei einer Person nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} (Serie 1 bzw. Serie 2), sowie bei einem weiteren Probanden nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} (Serie 4) und Azulfidine^{R} (Serie 6) gemessen.
Bei allen übrigen Bestimmungen fanden sich die höchsten Serumspiegel nach 12 bzw. 24 Stunden.

Nach 24 Stunden war 5-ASA noch in allen Serien nachweisbar.

Die Bestimmungen nach 48 Stunden ergaben ebenfalls noch meßbare 5-ASA Konzentrationen.
Die ermittelten Serumkonzentrationen von Ac-5-ASA sowie der Gesamt-5-ASA wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Serien auf ($p > 0,9$).

Tabelle 7

Maximale Serumkonzentrationen (µg/ml) von Gesamt-5-ASA bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
1,3 ± 0,52	1,4 ± 0,07	1,08 ± 0,13	1,16 ± 0,18	1,16 ± 0,41	1,08 ± 0,46

4.6 Ausscheidung von Gesamt-5-ASA im Urin

Die durchschnittlichen Urinausscheidungen von Ac-5-ASA (mg) während der beiden Sammelperioden sowie die Gesamtausscheidung nach 48 Stunden sind in Tab. 8 und 9, S. 26 und 27, zusammengefaßt (Einzelwerte s. Anhang, Tab. 22 - 27).

Im Urin war nur Ac-5-ASA nachweisbar.

Ac-5-ASA war im ersten 24-Stunden-Sammelurin bei allen Untersuchungsreihen vorhanden.
Im zweiten 24-Stunden-Sammelurin fand sich bei zwei Probanden nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} (Serie 4) kein 5-ASA mehr.

Bei den von uns ermittelten Werten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Serien ($p > 0,9$).

Tabelle 8

Ausscheidung von Ac-5-ASA (mg) in 2 x 24 Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Sammelurin	Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
Sammelperiode						
1. 24 Std.	534,66 ± 317,8	269,24 ± 143,6	508,08 ± 308,31	488,72 ± 220,53	374,08 ± 204,4	352,86 ± 145,32
Sammelperiode						
2. 24 Std.	322,68 ± 173,79	292,6 ± 86,62	244,5 ± 112,1	387,92 ± 202,72	398,48 ± 118,83	243,16 ± 229,05

Tabelle 8a

Ausscheidung von Ac-5-ASA (% der oral verabreichten Dosis) im 2 x 24-Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Sammelurin	Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
Sammelperiode						
1. 24 Std.	46,90 ± 27,88	23,62 ± 12,60	44,57 ± 27,04	42,87 ± 19,34	32,81 ± 17,93	30,95 ± 12,75
Sammelperiode						
2. 24 Std.	28,31 ± 15,24	25,67 ± 7,60	21,45 ± 9,83	34,03 ± 17,78	34,95 ± 10,42	21,33 ± 20,09

Tabelle 9

Gesamtausscheidung von Ac-5-ASA (mg) im 48-Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
790,34 ± 356,32	561,84 ± 178,37	753,3 ± 346,59	876,64 ± 308,86	742,48 ± 269,40	596,02 ± 123,46

Tabelle 9 a

Gesamtausscheidung von Ac-5-ASA (% der oral verabreichten Dosis) im 48-Std.-Sammelurin bei 5 Normalpersonen ($\bar{x} \pm SD$)

Serie 1	Serie 2	Serie 3	Serie 4	Serie 5	Serie 6
69,33 ± 31,26	49,28 ± 15,65	66,08 ± 30,40	76,90 ± 27,09	65,13 ± 23,63	52,28 ± 10,83

4.7 Nebenwirkungen während des Versuchs

Fast allen Teilnehmern ging es während der Einnahmeserien subjektiv gut.
Ein Teilnehmer bemerkte nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} (Serie 5, Chargen-Nr. 32439, Düsseldorf) leichte Übelkeit. Eine weitere Person gab nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} (Serie 1, Chargen-Nr. 32439, München) Kopfschmerzen sowie starke Übelkeit an.
Diese Nebenwirkungen gehören nach MILLER (14) zu den dosisabhängigen Unverträglichkeitsreaktionen, welche harmlos sind und während der Therapie selten das Absetzen von SASP erforderlich machen.

5. Diskussion

Der von uns durchgeführte Vergleich verschiedener Colo-Pleon^{R}-Chargen untereinander sowie zu Azulfidine^{R} ergab nach einer einmaligen oralen Disos keine signifikanten Unterschiede der Serumkonzentrationen und der Urinausscheidung der verschiedenen Metaboliten.

In einer Untersuchung von A. M. SVENSSON (25) wurden verschiedene Colo-Pleon^{R}-Chargen untereinander sowie mit Azulfidine^{R} bezüglich ihrer in vitro-Löslichkeit verglichen. Es wurden dieselben Colo-Pleon^{R}-Chargen verwendet wie in unserer Arbeit.
Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigte, daß die Colo-Pleon^{R}-Chargen 32349 und 22439 zwar die gleiche, aber im Vergleich zu Azulfidine^{R} eine geringere Löslichkeit im Dünndarmsaft aufweisen. Ferner ergaben die in vitro-Tests für die Colo-Pleon^{R}-Charge 32316 (in unserer Arbeit Serie 2) im Vergleich zu den o. g. Chargen und somit auch zu Azulfidine^{R} eine noch geringere Löslichkeit im Dünndarmsaft. Demnach wäre es nicht ausgeschlossen, daß eine oral verabreichte Dosis verschiedener SASP-Chargen unterschiedlich rasch zur Resorption kommt. Dies könnte bedeuten, daß auch ein unterschiedlicher therapeutischer Effekt zu erwarten wäre.

In unserer Untersuchung betrug die durchschnittliche maximale Serumkonzentration von SASP nach Einnahme der verschiedenen Colo-Pleon^{R}-Chargen zwischen 10 und 20 µg/ml gegenüber einem Wert von etwa 12 µg/ml nach Einnahme von Azulfidine^{R} (Tab. 1, 5, 14). Es bestand also kein nennens-

werter Unterschied. Ebenso gab es im zeitlichen Verlauf der Serumspiegel keine gravierenden Unterschiede (s. Abb. 1, Anhang).

Die Ausscheidung von SASP im Urin innerhalb von 48 Stunden betrug nach Einnahme der Colo-Pleon^{R}-Chargen im Mittel zwischen 1,3 und 3,7 % des oral aufgenommenen SASP.

Nach Einnahme von Azulfidine^{R} (Serie 6) fanden sich insgesamt nach 48 Stunden durchschnittlich 1,9 % im Harn wieder (s. Tab. 3 a, S. 17). Die Ergebnisse differierten also nicht wesentlich.

Der zeitliche Verlauf der Serumspiegel von SP zeigte für keine Einnahmeserie signifikante Unterschiede. Die durchschnittlichen maximalen Serumspiegel für SP lagen nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} mit 23 bis 31 µg/ml etwa in Höhe des Wertes für Azulfidine^{R} (23 µg/ml) (s. Tab. 4, S. 19).

Die für Colo-Pleon^{R} (Serien 1 - 5) bestimmte Gesamtausscheidung von SP innerhalb von 48 Stunden in Höhe von 44 bis 51 % der oral verabreichten Dosis wich nicht gravierend von dem Meßergebnis für Azulfidine^{R} (Serie 6) ab. Hier betrug die Gesamtausscheidung im Mittel 44 % (s. Tab. 6, S. 22).

Die durchschnittlichen maximalen Serumkonzentrationen von 5-ASA lagen für alle Einnahmeserien unter 1,5 µg/ml und wichen untereinander nur geringfügig ab (s. Tab. 7, S. 24). Die Werte für die Gesamtausscheidung von Ac-5-ASA im Urin innerhalb von 48 Stunden waren mit 49 bis 77 % der oral verabreichten Dosis in den Colo-Pleon^{R}-Serien (1 - 57) nahezu gleich denen für Serie 6 mit 52 % (s. Tab. 9, S. 27).

Vergleichsweise ergab eine Studie von KIRON et al (11) für Normalpersonen - allerdings unter steady-state-Bedingungen - bei Einnahme von 4 g SASP die folgenden Ergebnisse:

Serum µg/ml			Urin (% der verabr. Dosis)		
SASP	SP	5-ASA	SASP	SP	5-ASA
8	33	< 2	2 - 10	80	30

Vergleicht man diese Ergebnisse mit unseren Meßwerten, nach Einnahme von nur 3 g SASP, so ergibt sich für die Serumkonzentrationen der Metaboliten kein wesentlicher Unterschied.

Die bei KIRON et al (11) angegebenen höheren prozentualen Werte für die Metaboliten SASP und SP im Urin lassen sich wohl auf die steady-state-Bedingungen zurückführen.

Lediglich bezüglich der Gesamt-5-ASA-Ausscheidung im Urin ergaben sich in unserer Untersuchung höhere Werte als sie z. B. von KIRON et al (11) beschrieben wurden. Die Ausscheidungen im 24-Stunden-Sammelurin lagen in den verschiedenen Serien zwischen 23,62 ± 12,60 % und 46,9 ± 27,88 % der oral verabreichten Dosis. Ähnliche Werte wurden auch von J. WEIDINGER (27) in seiner Arbeit beschrieben.

Aufgrund der erzielten Meßergebnisse lassen sich keine Unterschiede in der Pharmakokinetik und damit auch in der therapeutischen Wirksamkeit für unterschiedliche SASP-Chargen von zwei verschiedenen Herstellern nachweisen.

6. Zusammenfassung

Nach Einführung des Präparates Colo-Pleon^{R} in die Therapie der Colitis ulcerosa gaben einige Patienten in der Colitis-Sprechstunde der Medizinischen Universitätsklinik eine bessere Verträglichkeit dieses Präparates im Vergleich zu Azulfidine^{R} an.
Diese Beobachtung führte uns zu der Frage, ob nach Einnahme von Colo-Pleon^{R} niedrigere Serumkonzentration der Metaboliten von SASP erreicht werden als nach Einnahme der gleichen Dosis Azulfidine^{R}.
Die Vermutung einer unterschiedlichen Pharmakokinetik dieser Substanzen wurde außerdem von in-vitro-Untersuchungen der Firma Pharmacia, Uppsala, gestützt.

Wir wählten für unsere Untersuchungen folgenden Versuchsaufbau:
Fünf gesunde Personen erhielten im wöchentlichen Abstand jeweils 3 g Colo-Pleon^{R}-Dragees, welche in fünf verschiedenen Städten gekauft wurden. In der 6. Woche erhielt jeder Proband 3 g Azulfidine^{R}. Zwei weitere Probanden erhielten jeweils eine Einzelgabe von 3 g Colo-Pleon^{R} aus unterschiedlichen Chargen.
Es wurden die Konzentrationen von SASP sowie seiner Metaboliten SP und 5-ASA im Serum und im Urin photometrisch bzw. spectrofluorometrisch nach HANSSON et al (9, 10) bestimmt.
Unsere Untersuchungen zeigten, daß nach Einnahme von SASP in Form der im Handel befindlichen Dragees Azulfidine^{R} bzw. Colo-Pleon^{R}, hinsichtlich des pharmakokinetischen Verhaltens der Gesamtsubstanz sowie seiner Metaboliten SP und 5-ASA keine Unterschiede bestehen (Rangvarianzanalyse nach FRIEDMAN (12)).
Leichte Nebenwirkungen in Form von Kopfschmerzen und Übelkeit wurden lediglich bei zwei Personen nach Ein-

nahme von Colo-Pleon^{R} beobachtet. Im übrigen wurden keine weiteren Beschwerden angegeben.

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigten, daß sich die Unterschiede der in-vitro-Ergebnisse bei den in-vivo-Untersuchungen nicht wiederfanden.
Die von uns bestimmten Serumspiegel der Metaboliten von Azulfidine^{R} und Colo-Pleon^{R} wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.
Somit hat sich die Hypothese, daß die angeblich bessere Verträglichkeit von Colo-Pleon^{R} möglicherweise auf niedrigere Serumspiegel der Metaboliten zurückzuführen sei, nicht bestätigt.
Die klinischen Beobachtungen bei einigen Patienten sind demnach am ehesten auf einen psychologischen Effekt, verursacht durch den Präparatewechsel, zurückzuführen.

7. Anhang; Abbildungen, Tabellen

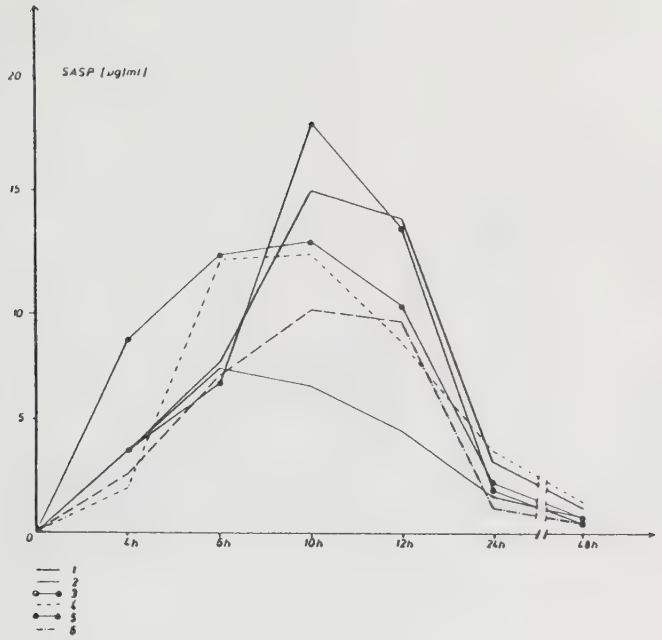

Abb. 1
Serumkonzentrationen (X) von SASP (µg/ml) bei 5 Normalpersonen nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R} (5 verschiedene Chargen) bzw. Azulfidine^{R}, bestimmt nach 4, 6, 10, 12, 24 und 48 Std.

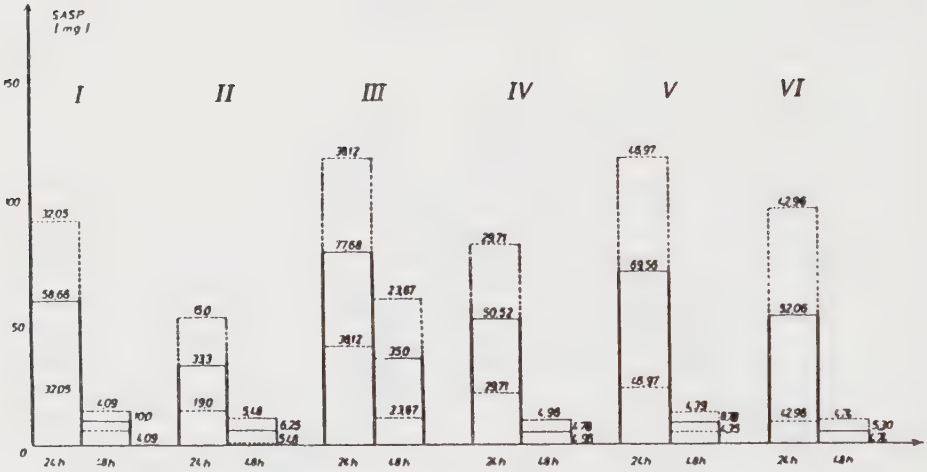

Abb. 2:
Ausscheidung von SASP (mg) im 24-Std.-Sammelurin an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ($\bar{x} \pm SD$), bei 5 Normalpersonen nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R} (5 verschiedene Chargen) bzw. Azulfidine^{R}.

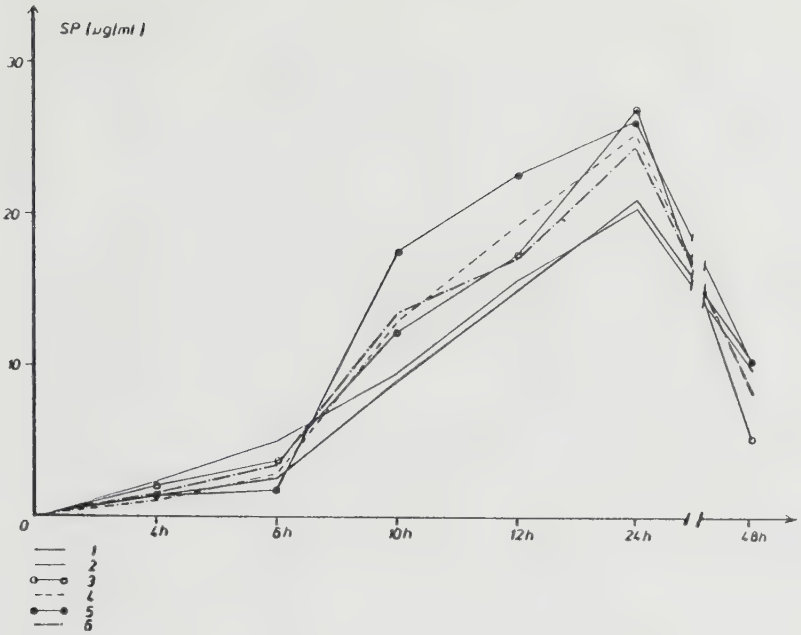

Abb. 3
Serumkonzentrationen ($\bar{x}$) von SP (µg/ml bei 5 Normalpersonen nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R} (5 verschiedene Chargen) bzw. Azulfidine^{R}, bestimmt nach 4, 6, 10, 12, 24 und 48 Std.

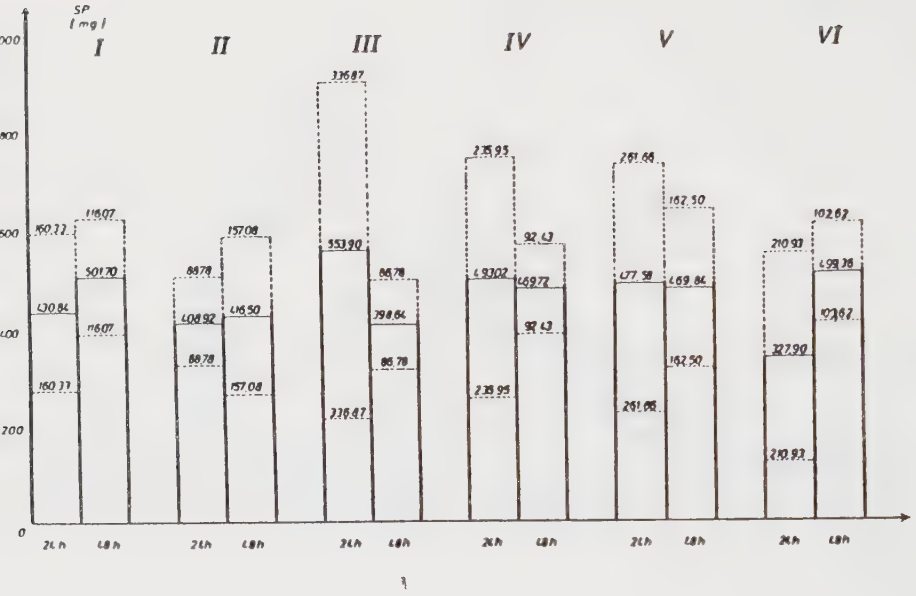

Abb. 4:
Ausscheidung von SP (mg) im 24-Std.-Sammelurin an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ($\bar{x} \pm SD$), bei 5 Normalpersonen nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R} (5 verschiedene Chargen) bzw. Azulfidine^{R}.

Tabelle 10

Serumkonzentrationen von SASP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R}
(5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine^{R} (Serie 6)

B. M. ♂						
Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	27.2.78	6.3.78	13.3.78	20.3.78	10.4.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	3,68	1,10	8,76	1,62	2,94	0,0
6 Std.	7,95	3,09	10,60	3,16	8,32	1,25
10 Std.	35,77	8,54	12,14	11,26	31,87	4,86
12 Std.	41,51	4,49	9,35	9,64	25,17	3,97
24 Std.	5,59	1,25	1,69	3,75	3,02	0,74
48 Std.	1,03	0,66	0,37	2,65	0,66	0,44
Gesamtausscheidung von SASP (mg) im Harn						
Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	77,67	10,16	67,78	57,46	109,89	121,94
2. Sammelperiode	16,78	3,12	16,17	2,88	8,78	12,40

Tabelle 11

Serumkonzentrationen von SASP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R}
(5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine^{R} (Serie 6)

H. E. ♂

Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	27.2.78	6.3.78	13.3.78	20.3.78	29.3.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	2,20	11,78	17,37	7,80	5,00	0,0
6 Std.	5,37	19,36	23,55	22,74	7,73	3,46
10 Std.	15,16	6,40	15,53	14,43	14,90	15,24
12 Std.	12,14	4,78	11,40	10,97	11,63	12,88
24 Std.	1,77	0,96	2,21	1,18	1,69	1,32
48 Std.	0,59	0,66	0,81	0,52	0,52	0,37

Gesamtausscheidung von SASP (mg) im Harn

Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	68,58	48,23	103,58	87,54	90,27	59,53
2. Sammelperiode	8,50	3,47	35,71	8,71	8,39	6,34

Tabelle 12

Serumkonzentrationen von SASP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R}
(5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine^{R} (Serie 6)

U. M. ♀

Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	23.2.78	9.3.78	16.3.78	22.3.78	30.3.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	7,65	4,34	19,80	0,37	10,08	3,24
6 Std.	20,09	8,98	30,32	12,51	14,72	5,59
10 Std.	14,43	3,68	23,03	16,34	36,28	11,26
12 Std.	5,52	2,65	17,66	8,90	23,26	7,14
24 Std.	2,87	1,32	3,39	1,25	3,16	0,66

Gesamtausscheidung von SASP (mg) im Harn

Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	95,59	37,73	121,11	61,84	107,96	8,75
2. Sammelperiode	7,74	5,00	30,04	11,31	13,74	2,09

Tabelle 13

Serumkonzentrationen von SASP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon® (5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine® (Serie 6)

A. E. ♂

Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	30.3.78	19.4.78	26.4.78	28.6.78	18.10.78	19.7.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	1,62	0,52	3,75	0,15	0,07	2,72
6 Std.	2,80	2,80	6,70	15,60	0,15	18,18
10 Std.	16,19	11,56	17,52	8,83	4,05	18,77
12 Std.	-	9,49	14,79	5,67	4,71	11,41
24 Std.	3,09	2,28	3,16	2,65	0,96	3,53
48 Std.	1,55	0,74	0,81	0,88	0,22	0,74

Gesamtausscheidung von SASP (mg) im Harn

Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	33,05	53,42	74,38	7,74	32,82	34,44
2. Sammelperiode	13,29	15,95	0,0	74,81	11,13	0,0

Tabelle 14

Serumkonzentrationen von SASP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R} (5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine^{R} (Serie 6)

M. M. ♀

Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	23.2.78	10.3.78	16.3.78	22.3.78	30.3.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	1,32	0,74	0,37	0,07	0,52	2,28
6 Std.	1,98	2,21	0,88	6,26	1,99	2,80
10 Std.	5,00	2,28	5,96	10,08	2,72	12,36
12 Std.	8,02	1,25	2,50	6,70	2,43	8,32
24 Std.	3,01	0,59	1,10	1,84	0,96	-

Gesamtausscheidung von SASP (mg) im Harn

Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	18,29	16,95	21,56	38,50	6,81	35,70
2. Sammelperiode	7,68	3,77	18,32	0,93	1,85	5,69

Tabelle 15

Serumkonzentrationen von SASP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon®

B. Z. ♀		R. T. ♂
Serie:	1	3
Einnahmedatum:	13.4.78	11.2.78
Zeit nach Einnahme:		
4 Std.	3,02	1,03
6 Std.	5,00	1,18
10 Std.	8,24	2,87
12 Std.	7,95	4,34
24 Std.	3,68	1,91
48 Std.	1,25	0,88

Gesamtausscheidung von SASP (mg) im Harn

Serie	1	3
1. Sammelperiode	49,04	22,07
2. Sammelperiode	2,09	17,14

Tabelle 16

Serumkonzentrationen von SP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon® (5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine® (Serie 6)

B. M. ♂						
Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	27.2.78	6.3.78	13.3.78	20.3.78	10.4.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	0,85	1,17	0,75	0,53	1,17	0,85
6 Std.	1,17	1,39	1,17	1,17	1,60	0,85
10 Std.	5,13	7,90	9,08	7,69	13,88	3,74
12 Std.	15,06	14,20	14,20	15,70	21,68	8,86
24 Std.	32,68	28,52	29,58	29,58	28,52	27,02
48 Std.	11,75	9,83	9,93	7,80	10,57	10,68
Gesamtausscheidung von SP (mg) im Harn						
Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	304,10	386,54	455,67	679,53	527,36	361,51
2. Sammelperiode	395,98	400,38	296,83	384,66	309,78	397,70

Tabelle 17

Serumkonzentrationen von SP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon® (5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine® (Serie 6)

H. E. ♂

Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	27.2.78	6.3.78	13.3.78	20.3.78	10.4.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	1,92	0,64	5,55	0,85	0,53	0,53
6 Std.	2,24	5,13	9,29	1,07	0,96	0,75
10 Std.	16,87	9,18	21,04	8,76	11,53	19,97
12 Std.	21,57	21,89	25,95	16,98	16,98	21,57
24 Std.	23,71	19,12	24,67	19,65	23,18	22,00
48 Std.	7,69	8,01	8,86	5,66	7,80	5,55

Gesamtausscheidung von SP (mg) im Harn

Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	451,53	535,95	629,55	427,03	408,70	199,12
2. Sammelperiode	358,66	476,98	470,44	446,53	374,58	532,29

Tabelle 18

Serumkonzentrationen von SP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R}
(5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine^{R} (Serie 6)

U. M. ♀

Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	23.2.78	9.3.78	16.3.78	22.3.78	30.3.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	0,0	0,32	1,71	1,28	3,10	3,42
6 Std.	0,0	0,85	4,70	2,78	3,74	4,38
10 Std.	15,59	7,37	10,04	11,21	9,51	10,15
12 Std.	20,72	12,71	12,39	15,06	15,59	12,39
24 Std.	0,0	25,42	30,22	26,81	28,84	27,77

Gesamtausscheidung von SP (mg) im Harn

Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	423,05	315,14	357,99	355,46	260,60	145,19
2. Sammelperiode	572,65	497,16	518,11	417,05	561,85	516,04

Tabelle 19

Serumkonzentrationen von SP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R}
(5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine^{R} (Serie 6)

A. E. ♂

Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	30.3.78	19.4.78	26.4.78	28.6.78	18.10.78	19.7.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	0,53	2,14	1,60	0,0	0,0	0,75
6 Std.	0,53	2,99	3,42	0,64	0,75	1,60
10 Std.	1,07	7,69	6,42	7,69	10,79	9,18
12 Std.	-	13,03	8,12	16,87	19,33	14,74
24 Std.	22,32	21,36	20,19	27,23	34,18	19,44
48 Std.	11,21	11,43	8,44	11,43	12,71	8,22

Gesamtausscheidung von SP (mg) im Harn

Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	28,80	348,58	174,48	214,80	285,97	257,34
2. Sammelperiode	616,87	554,51	426,97	476,97	708,37	405,08

Tabelle 20

Serumkonzentrationen von SP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R}
(5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine^{R} (Serie 6)

M. M. ♀						
Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	23.2.78	10.3.78	16.3.78	22.3.78	30.3.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	0,85	6,51	1,71	2,14	1,07	2,56
6 Std.	2,67	14,85	2,67	7,90	1,39	6,19
10 Std.	11,32	15,17	25,63	29,80	38,13	16,98
12 Std.	21,68	17,73	38,45	33,11	41,44	21,68
24 Std.	32,15	8,86	28,30	25,53	18,80	-

Gesamtausscheidung von SP (mg) im Harn

Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	687,53	458,50	1.061,70	788,26	905,26	676,37
2. Sammelperiode	564,63	153,38	333,14	623,31	394,45	646,21

Serumkonzentrationen von SP (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R}

B. Z. ♀		R. T. ♂
Serie:	1	3
Einnahmedatum:	13.4.78	11.2.78
Zeit nach Einnahme:		
4 Std.	0,75	0,43
6 Std.	0,75	0,85
10 Std.	2,46	0,96
12 Std.	4,17	6,30
24 Std.	37,00	31,93
48 Std.	11,43	4,17
	Gesamtausscheidung von SP (mg)	
Serie	1	3
1. Sammelperiode	239,86	445,00
2. Sammelperiode	287,15	661,19

Tabelle 22

Serumkonzentrationen von Gesamt-5-ASA (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R} (5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine^{R} (Serie 6)

B. M. ♂

Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	27.2.78	6.3.78	13.3.78	20.3.78	10.4.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6 Std.	0,0	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0
10 Std.	1,5	0,3	1,1	0,3	1,1	0,3
12 Std.	0,7	1,5	1,1	0,7	1,1	0,3
24 Std.	0,7	1,1	0,7	1,1	0,7	0,7
48 Std.	0,3	0,3	0,3	0,7	0,3	0,3

Ausscheidung von Gesamt-5-ASA (mg) im Harn

Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	150,0	364,0	519,8	532,0	372,4	742,5
2. Sammelperiode	97,2	290,0	129,0	0,0	267,5	259,0

Tabelle 23

Serumkonzentrationen von Gesamt-5-ASA (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R} (5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine^{R} (Serie 6)

H. E. ♂						
Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	27.2.78	6.3.78	13.3.78	20.3.78	29.3.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6 Std.	0,0	0,0	0,5	0,5	0,0	0,0
10 Std.	1,3	1,3	0,9	0,5	0,9	0,9
12 Std.	1,3	0,5	1,3	0,8	1,3	1,3
24 Std.	1,7	0,5	0,9	1,3	1,7	1,7
48 Std.	0,5	0,5	0,1	0,1	0,1	0,1

Ausscheidung von Gesamt-5-ASA im Harn

Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	548,1	306,0	992,3	480,0	672,0	646,4
2. Sammelperiode	324,0	438,0	337,5	0,0	420,0	402,6

Tabelle 24

Serumkonzentrationen von Gesamt-5-ASA (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R} (5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine^{R} (Serie 6)

U. M. ♀						
Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	23.2.78	9.3.78	16.3.78	22.3.78	30.3.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6 Std.	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0
10 Std.	0,6	1,0	0,6	0,6	0,2	0,6
12 Std.	0,6	1,0	0,6	1,0	0,6	0,6
24 Std.	0,6	1,4	1,0	1,0	1,0	1,0
	Ausscheidung von Gesamt-5-ASA (mg) im Harn					
Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	1.005,0	348,0	240,0	193,5	150,0	160,0
2. Sammelperiode	520,3	266,0	387,0	316,8	292,5	512,0

Tabelle 25

Serumkonzentrationen von Gesamt-5-ASA (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon® (5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine® (Serie 6)

A. E. ♂

Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	30.3.78	19.4.78	26.4.78	28.6.78	18.10.78	19.7.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6 Std.	0,2	0,6	0,0	0,6	0,0	0,6
10 Std.	0,6	0,6	0,6	1,0	0,2	1,4
12 Std.	0,6	-	0,6	0,6	0,2	1,0
24 Std.	0,9	1,4	1,0	0,6	0,6	0,6
48 Std.	0,2	1,0	0,2	0,2	0,2	0,2

Ausscheidung von Gesamt-5-ASA (mg) im Harn

Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	363,0	16,0	240,0	276,00	451,0	262,7
2. Sammelperiode	105,0	261,0	165,0	472,2	553,3	126,0

Tabelle 26

Serumkonzentrationen von Gesamt-5-ASA (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon® (5 verschiedene Chargen, Serie 1 - 5) bzw. Azulfidine® (Serie 6)

M. M. ♀						
Serie:	1	2	3	4	5	6
Einnahmedatum:	23.2.78	10.3.78	16.3.78	22.3.78	30.3.78	17.4.78
Zeit nach Einnahme:						
4 Std.	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
6 Std.	1,0	0,2	0,0	0,0	0,2	0,2
10 Std.	1,8	0,6	0,2	0,6	1,0	0,6
12 Std.	1,8	1,0	1,0	1,0	1,0	0,6
24 Std.	1,0	1,4	1,0	1,4	1,4	-
Ausscheidung von Gesamt-5-ASA (mg) im Harn						
Serie	1	2	3	4	5	6
1. Sammelperiode	607,2	312,2	552,0	282,80	225,0	532,0
2. Sammelperiode	349,2	208,0	204,0	426,8	458,5	640,0

Tabelle 27

Serumkonzentrationen von Gesamt-5-ASA (µg/ml) nach Einnahme von 3 g Colo-Pleon^{R}

B. Z. ♀		R. T. ♂
Serie:	1	3
Einnahmedatum:	13.4.78	11.2.78
Zeit nach Einnahme:		
4 Std.	0,0	0,0
6 Std.	0,0	0,2
10 Std.	0,1	0,6
12 Std.	0,5	0,6
24 Std.	0,9	1,0
48 Std.	0,1	0,2

Ausscheidung von Gesamt-5-ASA (mg) im Harn

Serie	1	3
1. Sammelperiode	1.020,0	429,0
2. Sammelperiode	153,0	180,0

Tabelle 28

Mittelwerte von SASP im Serum (µg/ml)

Zeit	Serie I	Serie II	Serie III	Serie IV	Serie V	Serie VI
4 Std.	3,64	3,70	8,51	2,0	3,72	2,58
6 Std.	7,49	7,29	12,20	12,05	6,58	6,94
10 Std.	15,01	6,49	12,84	12,19	17,96	9,77
12 Std.	13,84	4,53	10,00	8,38	13,44	9,32
24 Std.	3,14	1,55	2,24	3,66	1,97	1,10
48 Std.	1,10	0,69	0,72	1,35	0,47	0,52

Tabelle 29

Mittelwerte von SP im Serum (µg/ml)

Zeit	Serie I	Serie II	Serie III	Serie IV	Serie V	Serie VI
4 Std.	1,20	2,16	1,96*	0,96	1,17	1,37
6 Std.	2,47	5,04	3,68	2,71	1,69	3,40
10 Std.	8,96	9,46	12,21	13,03	16,77	13,60
12 Std.	15,18	15,91	17,57	19,54	23,00	17,16
24 Std.	21,41	20,66	27,48	25,76	26,70	25,03
48 Std.	10,52	9,76	5,23	8,30	10,36	8,15

8. Literaturverzeichnis

(1) Azad Khan A. K., J. Piris, S. C. Truelove: An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Lancet (1977) II 892 - 895

(2) Campbell D. E. S.: Possible Modes of Action of Azulfidine^{R}/Salazopyrin^{R}. Z. Gastroenterologie (1981) Suppl. 14 - 19

(3) Collins J. R.: Adverse reactions to salicylazo-sulfapyridine (Azulfidine^{R}) in the treatment of ulcerative colitis. South. Med. J. 61 (1968) 354

(4) Das K. M., M. A. Eastwood: Acetylation polymorphism of sulfapyridine and its constancy in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 66, (1974) 681

(5) Das K. M., M. A. Eastwood, J. P. A. McManus, W. Sircus: Metabolism of salicylazosulfapyridine in ulcerative colitis. The relationship between metabolites and response of treatment in in-patients. II. The relationship between metabolits and the progress of the disease studied in out-patients. Gut, 14, (1973) 631

(6) Das K. M., M. A. Eastwood, J. P. A. McManus, W. Sircus: Adverse reactions during salicylazo-sulfapyridine therapie and the relation with drug metabolism and acetylatorphenotype. New. Engl. J. Med. 289, (1973) 491 - 495

(7) Gould S. R.: Prostaglandins, ulcerative colitis and sulphasalazine. Lancet (1975) II 988

(8) Gould S. R, J. E. Lennard-Jones: Production of prostaglandins in ulcerative colitis and their inhibition by sulphasalazine. Gut 17, (1976) 828

(9) Hansson K. A.: Determination of free and acetylated 5-amino-salicylic acid in serum and urine after administration of salicyl-azo-sulfapyridine. Acta Pharm. 10 (1973) 153.

(10) Hansson K. A. and M. Sandberg: Determination of sulfapyridine and its metabolits in biological materials after administration of salicylazo-sulphapyridine. Acta Phamr. Suecica 10 (1973) 87

(11) Kiron M., Das, MD, PhD and Irmin Sternlieb, MD: Salicylazosulfapyridine in Inflammatory Bowels Disease, Digestive Diseases, Vol. 20, No. 10, Okt. 1975, 973

(12) Kollegium Biomathematik: Biomathematik für Mediziner, Heidelberger Taschenbücher, (1976) 176 - 178, 240

(13) Korelitz, B. I.: Therapy of Inflammatory Bowel Disease Including Use of Immunosuppressive Agents, Clin. Gastroenterol. 9/II (1980) 331

(14) Miller, B.: Wirkung und Nebenwirkungen der Therapie mit Salizylazosulfapyridin, in: Kremer K., Kivelitz H.: Colitis ulcerosa, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 71 (1977)

(15) Miller, B.: Nebenwirkungen der Therapie mit Azulfidine. Med. Welt 27, (1976) 1334

(16) Miller B.: Nebenwirkungen der Therapie mit Salazosulfapyridin. D M W Band 105, (1980) 1596

(17) Nygard, B., J. Oloffson and M. Sandberg: Acta Pharmacia, Suecica 3, (1966) 343

(18) Peppercorn M. A., P. Goldmann: Distribution studies of salicylazosulfapyridine and its metabolites, Gastroenterelogy 64, (1973) 240 - 245

(19) Reintges G. B.: Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Salizylazosulfapyridin. Entero-Hepatitischer Kreislauf. Dissertation, Universität Düsseldorf, 1982

(20) Riis, P.: A critical survey of controlled studies in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. Clin. Gastroenterol. 9/II (1980) 351

(21) Schmidt, E., H.-P. Bruch, K. Walther: Mögliche Bedeutung der Prostaglandine für die Pathogenese des M. Crohn. Chrirurg 48, (1977) 254 - 255

(22) Schröder H., D.E.S. Campell: Absorption, metabolism and excretion of salicylazosulfapyridine in man. Clin. Pharmacol. Ther. 13, (1972) 539

(23) Sharon P., M. Liginnsky, D. Rachmilewitz, U. Zor: Role of prostaglandins in ulcerative colitis. Enhanced production during active disease and inhibition by sulfasalazine. Gastroenterology 75, (1978) 638 - 640

(24) Svarts N.: Acta med. Scand. 110, (1942) 577

(25) Svensson A. M.: Product Report, Pharmacio, L 318 D 35 (1978)

(26) Toovey, S., Hudson, E., Hendry, W. F., Levi, A. J.: Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. Gut 22, (1981) 445

(27) Weidinger, Josef: Untersuchungen zum Stoffwechsel von Salizylazosulfapyridin bei Leber- und Nierenerkrankungen (1981) 40

Lebenslauf

Personaldaten:	Brigitte Schibensky, geb. Kampf geb. 15.8.1953 katholisch, deutsche Staatsbürgerin
Eltern, Vater:	Emil Kampf, Mechaniker
Mutter:	Hildegard Kampf, geb. Karzinsky, Hausfrau
Schulausbildung:	1960 - 64 Volksschule Duisburg 1964 - 69 Realschule Duisburg 1969 mittlere Reife 1969 - 70 Ausbildung zur Steuerassistentin 1972 - 75 Abendgymnasium 1975 Abitur
Berufliche Tätigkeit:	1970 - 74 Steuerassistentin beim Finanzamt Duisburg-Süd
Studium:	WS 1975/76 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf 1977 Physikum 1978 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1980 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1981 dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Seit dem 1.1.1982 Assistenzärztin in der internistischen Abteilung des Liebfrauenkrankenhauses, Düsseldorf.